



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número 200302806 , que tiene fecha de presentación en este Organismo 28 de Noviembre de 2003

Madrid, 19 de Enero de 2005

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA Mª REDONDO MINGUEZ





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

200502306

03 NOV 28 1998

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

Madrid

28

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

LABORATORIOS VIÑAS S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

española

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A-08027427

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Provença nº 386

LOCALIDAD Barcelona

PROVINCIA Barcelona

PAÍS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD española

TELÉFONO ---

FAX ---

CORREO ELECTRÓNICO ---

CÓDIGO POSTAL 08025

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

1.- Buxadé Viñas

2.- Conchillo Teruel

3.- Mola Soler

Antonio

Antonio

Carlos

española

española

española

PAÍS

ES

ES

ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"Compuestos monohalogenovinil derivados de vitamina D"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE / REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Marcelino Curell Suñol (Código 0220) Passeig de Gràcia 65 bis 08008-Barcelona

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 20

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 22

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Por Poder
Firmado: M. CURELL AGUILA
(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

LMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ. 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENVIADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200502806

FECHA DE PRESENTACIÓN

28 NOV. 2003

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Se describen nuevos compuestos derivados de vitamina D que contienen un resto monohalovinílico en la posición C-20.

Se describe también un procedimiento para obtener los nuevos compuestos, consistente en hacer reaccionar un precursor aldehídico con un haloformo en presencia de sales de Cr²⁺.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21	NÚMERO DE SOLICITUD
200302806	
22	FECHA DE PRESENTACIÓN
28 NOV. 2003	
62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

31	NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD	32	FECHA	33	PAÍS
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS VIÑAS S.A. DOMICILIO Provença nº 386 08025-Barcelona NACIONALIDAD española						
72 INVENTOR (ES) Sres.: Antonio Buxadé Viñas, Antonio Conchillo Teruel y Carlos Mola Soler						
51 Int. Cl. 7^ε C07C 401/00//A61K 31/59			GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)			
54 TÍTULO DE LA INVENCION "Compuestos monohalogenovinil derivados de vitamina D"						
57 RESUMEN Se describen nuevos compuestos derivados de vitamina D que contienen un resto monohalovinílico en la posición C-20. Se describe también un procedimiento para obtener los nuevos compuestos, consistente en hacer reaccionar un precursor aldehídico con un haloformo en presencia de sales de Cr2+.						



SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21)	NÚMERO DE SOLICITUD
P200302806	
(22)	FECHA DE PRESENTACIÓN
28 NOV. 2003	
(62)	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

(31) NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA	(33) PAÍS
(71) SOLICITANTE (S) LABORATORIOS VIÑAS S.A. DOMICILIO Provença nº 386 08025-Barcelona NACIONALIDAD española		
(72) INVENTOR (ES) Sres.: Antonio Buxadé Viñas, Antonio Conchillo Teruel y Carlos Mola Soler		
(51) Int. Cl. 7[≤] C07C 401/00 // A61K 31/59	GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCION "Compuestos monohalogenovinil derivados de vitamina D"		
(57) RESUMEN Se describen nuevos compuestos derivados de vitamina D que contienen un resto monohalovinílico en la posición C-20. Se describe también un procedimiento para obtener los nuevos compuestos, consistente en hacer reaccionar un precursor aldehídico con un haloformo en presencia de sales de Cr2+.		

COMPUESTOS MONOHALOGENOVINILDERIVADOS DE VITAMINA D

5

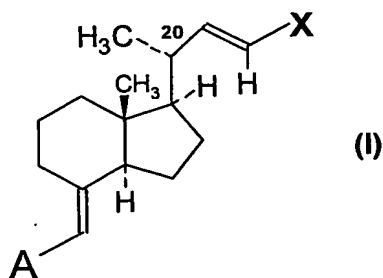
DESCRIPCION

Campo de la invención

10

La presente invención se refiere a nuevos (C20)-monohalogenovinilderivados de fórmula (I)

15



20 y a un procedimiento para obtener dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

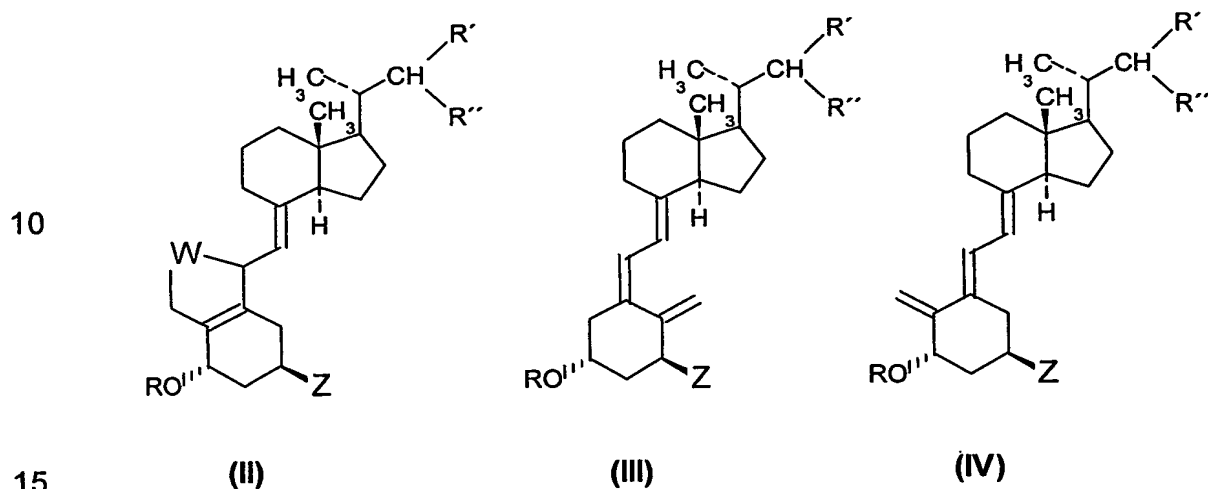
25 Los intermedios derivados de vitamina D con grupos reactivos en C-20 son ampliamente usados en la síntesis de derivados de vitamina D con utilidad, o potencial utilidad, en diferentes campos terapéuticos, por ejemplo: enfermedades del metabolismo óseo, enfermedades caracterizadas por la alteración de la diferenciación y proliferación celular (dermatología y oncología), etc.

30

La química de los esteroides, tanto de sistemas cíclicos cerrados como abiertos, es un química compleja por la concurrencia simultánea en las moléculas de diversa funcionalización y varios centros quirales, por lo que existe un interés especial en las

reacciones y reactivos que permitan mayor selectividad y especificidad en los productos de reacción.

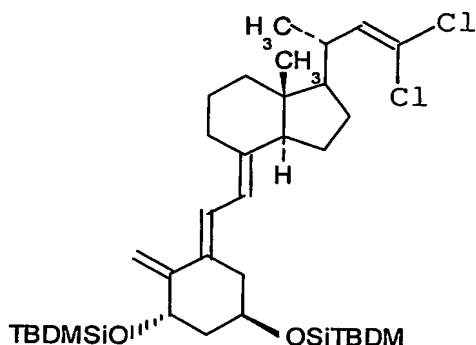
En la solicitud de patente europea EP78704-A1 se describen intermedios para la síntesis de derivados de vitamina D que responden las fórmulas generales:



en las que, entre muchas otras posibilidades, R' y R'' pueden representar un grupo alquilideno opcionalmente sustituido. No obstante, en la mencionada solicitud de patente no se describe ni un solo caso concreto de compuesto en el que las mencionadas posiciones configuren un doble enlace sustituido con un solo átomo de halógeno. Además, los intermedios antes mencionados se preparan mediante reacción de Wittig sobre el aldehído precursor.

25 En la solicitud de patente WO92/03414-A se describe el compuesto 1(S),3(R)-bis – (tert-butildimetilsililoxi)-20(R)-(2,2-diclorovinil)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieno como intermedio para obtener análogos de la vitamina D que presentan, al menos, un triple enlace en la cadena lateral en C-20 (se reivindica también el correspondiente derivado dibromado), y en el artículo de Calverley *et al.* (*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*), Vol. 3, Nº 9, pp. 1841-1844 (1993) se describe con el mismo

30 objetivo, como precursor de alquino, el compuesto de fórmula (V) (isómero 20(S) correspondiente).



(V)

Estos compuestos dihalogenados, aunque estructuralmente parecidos a los monohalogenoderivados objeto de esta invención, son en realidad diferentes en su estructura, en su síntesis y en su reactividad, ya que difícilmente se pueden obtener, a partir de los diahalogenados, alquenos libres de halógeno en un solo paso, lo cual es fácilmente alcanzable a partir de los monohalogenados. Tampoco se han descrito mono- o diyodoalquenilderivados, considerados más interesantes debido a la mayor reactividad del yodo.

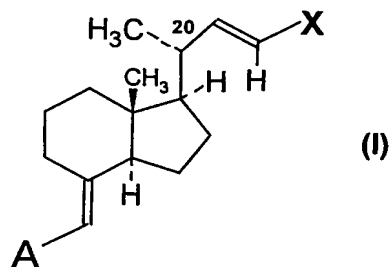
Los autores de la presente invención han descubierto que los nuevos compuestos útiles que poseen un grupo monohalovinílico como cadena lateral unida a C-20 permiten una nueva ruta sintética capaz de proporcionar derivados de la vitamina D, útiles farmacológicamente, con mejores rendimientos y mayor estereo-selectividad, sencillez metodológica y menos subproductos o impurezas. Por ejemplo, estos alquenilmonohaloderivados son susceptibles de ser usados para preparar gran variedad de compuestos organometálicos por substitución del halógeno por un metal, los cuales son usados satisfactoriamente para la formación de nuevos enlaces C-C.

Así pues, el objeto de la presente invención son nuevos compuestos útiles para la obtención de derivados de la vitamina D que poseen un grupo monohalovinílico como cadena lateral unida a C-20.

Además, forma también parte del objeto de la presente invención, un procedimiento para preparar dichos compuestos.

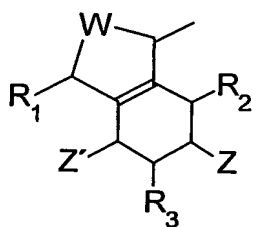
Descripción detallada de la invención

Los nuevos compuestos responden a la fórmula general (I)

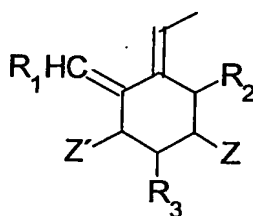


en la que:

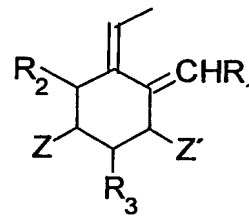
- X representa un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo y
- A se selecciona entre cualquiera de los restos que responden a las fórmulas generales (A1), (A2) y (A3)



(A1)



(A2)



(A3)

en las que:

- Z y Z' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo; en una realización particular, R es cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo descritos en Green TW et al. "Protective groups in Organic Synthesis", Tercera Edición(1999), Ed. John Wiley & Sons(ISBN 0-471-16019-9);
- W representa un dienófilo seleccionado entre SO₂ y un compuesto diacilazo tal como 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona o ftalazina-1,4-diona; y

- R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, eventualmente protegido con un grupo protector de hidroxilo, tal como cualquiera de los grupos protectores de hidroxilo antes indicados, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano o amino; o un grupo dialquil(C_1-C_5)éter o alquil(C_1-C_5)amino.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquil" o "alquilo" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Asimismo, el término "alquenilo" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada.

De manera preferida X es un átomo de yodo e, independientemente, también resulta preferido que W sea el grupo SO_2 .

- 15 También resultan preferidos los compuestos en los que R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo, siendo especialmente preferido el caso en el que R_1 , R_2 y R_3 son simultáneamente hidrógeno.

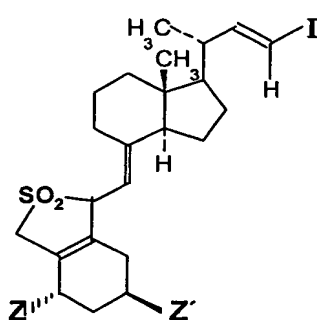
- 20 Resultan también preferidos los compuestos en los que Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido RO- en el que el grupo protector se selecciona entre los sililéteres y los ésteres carboxílicos descritos en el libro de Green TW et al, antes mencionado.

Son especialmente preferidos los compuestos en los que simultáneamente :

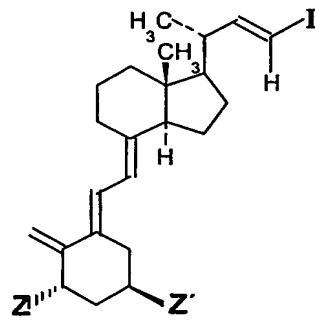
- 25
- X es un átomo de yodo,
 - W es el grupo SO_2
 - R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno,
 - Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo
- 30 hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre los sililéteres y los ésteres carboxílicos descritos en el libro de Green TW et al, antes mencionado,

Y, en particular, los que responden a las siguientes fórmulas (IA1), (IA2) y (IA3):

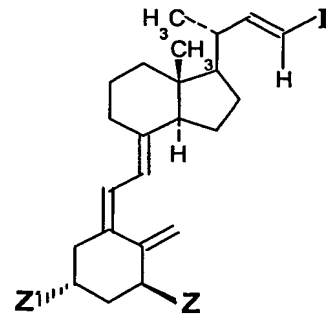
5



(IA1)



(IA2)



(IA3)

10

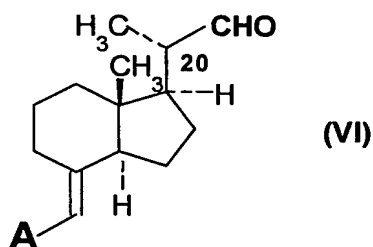
	Z	Z'
IA1a/IA2a/IA3a	TBDMSiO	TBDMSiO
IA1b/IA2b/IA3b	AcO	AcO
IA1c/IA2c/IA3c	HO	HO

15

en las que TBDMS y Ac representan las siglas universalmente aceptadas para, respectivamente, el grupo *tert*-butildimetilsililo y el grupo acetilo.

20

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la reacción de un aldehído de fórmula general (VI)



25

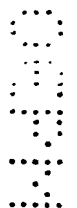
30

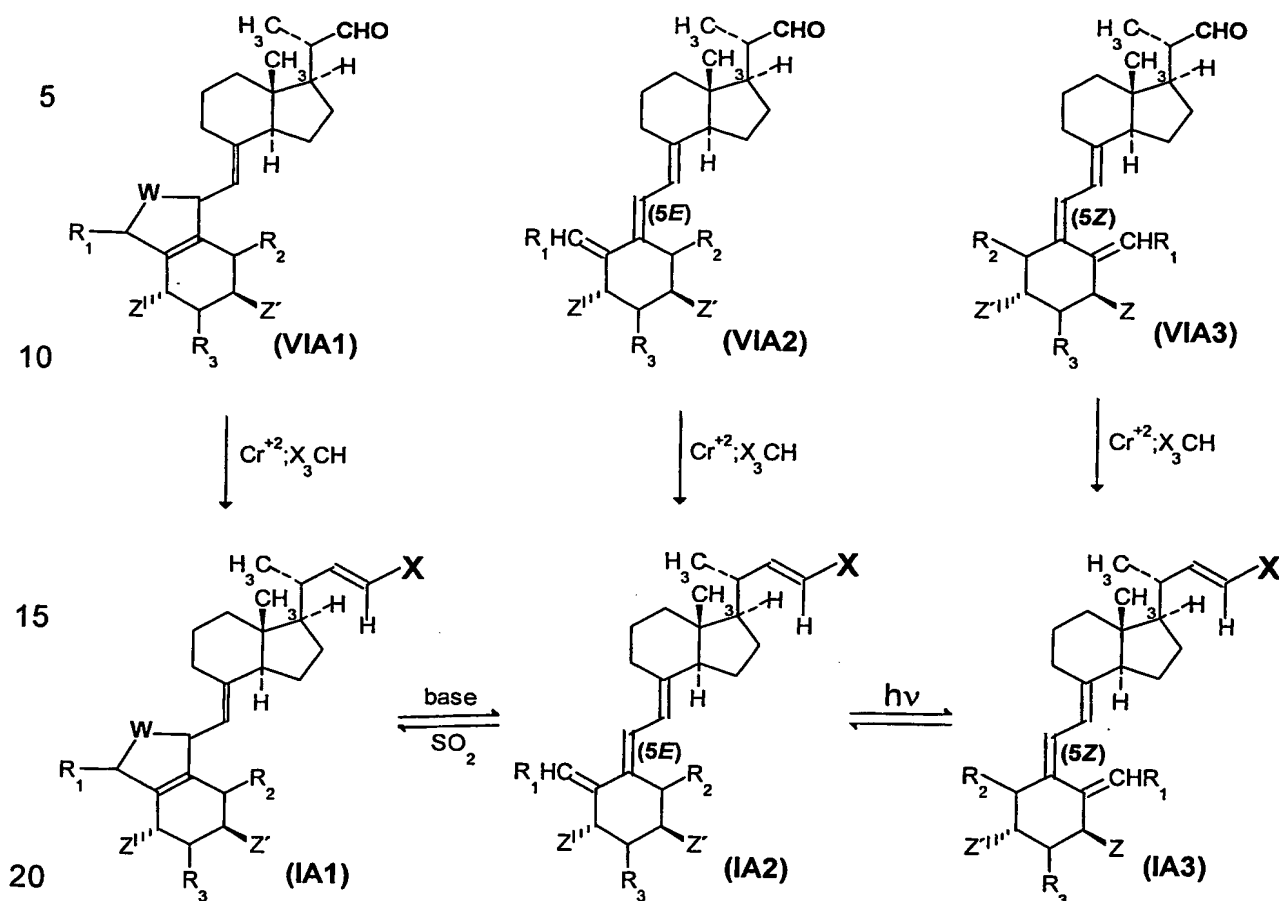
en la que **A** tiene el significado antes expresado, con un haloformo seleccionado entre cloroformo, bromoformo y yodoformo, en presencia de una sal o complejo de cromo bivalente (Cr^{2+}), y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) deseado.

En el caso de que el aldehído de partida tenga un resto **A** diferente del que finalmente se desea obtener, el proceso se complementa de la forma siguiente:

- 5 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A2), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se hace reaccionar con una base,
- 10 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se hace reaccionar, en primer lugar, con una base, y, posteriormente, se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z), y
- 15 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A2) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se somete a irradiación lumínica UV o VIS
- 20 hasta obtener la configuración 5(Z),

todo ello según se representa en el esquema siguiente:





Esquema 1

Aunque la reacción de aldehídos con iones metálicos del tipo Cr^{2+} ya era conocida, no había sido aplicada hasta la fecha a compuestos esteroideos, y los autores de la presente invención han descubierto que, sorprendentemente, dicha reacción aplicada a los aldehídos de fórmula (VI) permite obtener los halovinilsteroides de fórmula (I) con un elevado rendimiento y una estereoselectividad hacia la forma *trans* entre C-22 y C-23 que puede llegar a ser de hasta 98% en el caso de los yodovinilsteroides, mientras que los métodos clásicos basados en la reacción de Wittig empleando como reactivo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHX}$ (JACS, 108, 7408, 1986) proporcionan rendimientos más bajos y un grado de estereoselectividad muy inferior. Otros métodos conocidos, tales como la

adición de hidruros metálicos/yodo sobre alquinos obtenidos a partir de aldehídos, son más complejos y, aunque manifiestan una buena estereoselectividad, la misma no siempre se orienta hacia la obtención de la forma *trans* entre C-22 y C-23.

- 5 Los aldehídos de partida de fórmula (VI) son conocidos y pueden ser obtenidos mediante los métodos descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP78704-A1, en Calverley MJ, *Tetrahedron* Vol. 43, N° 20, pp. 4609-4619 (1987), en DeLuca et al. *Tetrahedron Letters*, Vol. 28, N° 49, pp. 6129-6132 (1987) y en DeLuca et al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3450-3457.

10

La reacción de los aldehídos de fórmula (VI) con el haloformo en presencia de sales bivalentes de cromo puede ser efectuada en un disolvente polar aprótico, preferiblemente del tipo éter y más preferiblemente en tetrahidrofurano (THF), a una temperatura comprendida entre -50°C y +30°C.

15

La sal de cromo bivalente preferida es el cloruro de Cr^{2+} (CrCl_2), aunque también puede ser utilizada una sal obtenida *in situ* a partir de una sal de cromo trivalente, mediante reducción de la misma con: un hidruro metálico, tal como por ejemplo el hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4); tetrakis(dimetilaminoetileno); electroreducción; y

20 manganeso metálico —estos últimos en presencia de clorotrimetilsilano— o bien utilizando cloruro de cromo (CrCl_2) en pequeñas cantidades que se regeneran con el sistema Mn/clorotrimetilsilano.

25

Los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A2) pueden también obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A1), mediante la eliminación del dienófilo W por tratamiento con una base cuando éste es SO_2 . A la inversa, los compuestos de fórmula general (IA1) pueden también obtenerse a partir de (IA2) y (IA3) por reacción con SO_2 líquido a -10°C.

30

Por su parte, los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A3), con configuración 5(Z), pueden también obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (I) en los que A es el resto de fórmula general (A2), que poseen configuración 5(E), mediante irradiación lumínica. La irradiación puede llevarse a cabo en presencia

de yodo o de seleniuro de difenilo y luz difusa, o bien en presencia de fotosensibilizadores derivados de antraceno, acridina o fenacina y luz ultravioleta. En todos estos casos se obtienen mezclas *cis/trans* en diferentes proporciones.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR) pueden ser transformados en los grupos hidroxilo libres mediante cualquiera de las técnicas de desprotección bien conocidas por el experto, por ejemplo las descritas en el libro de Green TW antes citado. Dichos grupos hidroxilo libres pueden a su vez volver a ser protegidos o ser acilados, si así se desea, mediante técnicas
- 10 convencionales bien conocidas por el experto, todo ello sin afectar al grupo halovinilo unido a C-20.

- Como ruta sintética resulta preferida la que partiendo de (VIA1) rinde (IA1) y después (IA2) ó (IA3). En la obtención de los aldehídos (VIA2) y (VIA3) siempre se produce
- 15 cierta racemización en el carbono C-20. En la ruta antes mencionada, uno de los objetivos de esta invención, no se produce racemización en C-20 en ningún paso, lo que constituye una ventaja, ya que no hay que realizar costosas etapas de purificación. Cuando se obtienen nuevos compuestos a partir de los aldehídos (VIA2) o (VIA3), normalmente se utilizan los aldehídos crudos, pero la purificación tiene que
- 20 llevarse a cabo más adelante en los productos de reacción que se obtengan con estos aldehídos. Por el contrario, los procesos de purificación serán innecesarios cuando los compuestos se preparen a partir de los yododerivados obtenidos y descritos en esta invención, puesto que en el proceso de obtención de dichos yododerivados, no se produce racemización en C-20 y, por consiguiente, se parte de yododerivados
- 25 estereoquímicamente puros.

Como ventaja adicional, cabe resaltar, como ha sido indicado antes, que el doble enlace halogenovinílico que se forma es *trans*, frente a otros métodos que dan mezclas *cis/trans* en mayor o menor proporción.

30

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de dichos compuestos de fórmula general (VI) para obtener un compuesto de fórmula general (I).

EJEMPLOS

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, δ) se han realizado a 300 y 200 MHz en solución de CDCl_3 usando TMS o CHCl_3 de standard interno. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz (s=singulete, d=doblete, t=tripleto, dd=doble doblete, AB=sistema AB, m=multiplete y ba=banda ancha o suma de varias señales).

Los espectros de infrarrojos (IR) se han realizado mediante pastillas de KBr y se dan sólo la frecuencias más intensas o características en cm^{-1} .

10

La cromatografía analítica de alta presión (HPLC) se ha realizado con una columna de fase normal: Hypersil de 5 micras y 4,6x100 mm y como eluyentes mezclas de hexano y dicloroetano o acetato de etilo, dependiendo del tipo de compuesto a eluir y a analizar.

15 La cromatografía preparativa de alta presión se ha realizado en una columna Microporasil de 10x250 mm o en PrePac Waters con cartuchos de Sílicagel de 40x100 mm.

La cromatografía de capa fina (TLC) se ha realizado con placas Merck de Sílicagel 60 F254.

20 La cromatografía preparativa flash se ha realizado con Sílicagel de 60 A y 35-70 micras y a una presión de 0, 75-1,0 atmósferas.

Las reacciones fotoquímicas con luz ultravioleta se han realizado con una lámpara TQ 500 Z2 Heraeus.

25

Las disoluciones se han secado sobre sulfato sódico anhidro conteniendo un 5% de Na_2SO_4 anhidro y un 5% de K_2CO_3 anhidro; se han filtrado y se han concentrado en un evaporador rotatorio.

30 DMAP significa: dimetilaminopiridina.

EBM significa: éter *t*-butilmetílico.

TBDMS: *tert*-butildimetilsilil.

Todas las reacciones se han realizado en atmósfera de nitrógeno, siendo necesario excluir totalmente la presencia de O₂ y H₂O en las reacciones que interviene el Cr⁺², debiéndose incluso, pesar el reactivo en atmósfera de nitrógeno.

10



20

A un reactor conteniendo 3,0 g de CrCl_2 y 15 ml de THF se añade una di-solución de 2,37 g del aldehído (VIA1) y 2,92 g de I_3CH en 15 ml de THF, mediante una cánula y presión de N_2 , con rigurosa exclusión del oxígeno y humedad. La presión se regula para que la velocidad de adición sea tal que la temperatura se mantenga entre -5 y $+5^\circ\text{C}$. Acabada la adición se mantiene esta temperatura hasta que un control por TLC indica prácticamente la desaparición del aldehído (usualmente 2-3 horas). Entonces se añaden 40 ml de hexano y 40 ml de salmuera, se agita 20 minutos y se deja decantar (manteniendo atmósfera de N_2). Se separa la fase superior y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro conteniendo un 10% de sulfito sódico y finalmente se filtra por sílicagel flash, eluyendo con hexano/THF al 10%. Las fracciones que contienen el producto se reúnen y se rotavaporan a 40°C , obteniéndose una masa cristalina amarilla. Ésta se disuelve en Hexano/ Cl_2CH_2 4:1

y se cromatografía sobre Sílicagel, eluyendo con mezclas de hexano/ Cl_2CH_2 , empezando por 4:1 y acabando con Cl_2CH_2 puro. Las fracciones que contienen los dos aductos isómeros se reúnen y se rotavaporan, obteniéndose 2,28 g (rendimiento 80%) de un sólido cristalino blanco.

5

^1H RMN (CDCl_3): Isómero S (C-6): 0,07 y 0,08 (s, 12H (CH_3Si)), 0,66 (s, 3H (C-18), 0,87 y 0,89 (2s, 18H ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 3,60 y 3,94 (AB, J: 16 Hz, 2H (C-19)), 4,18 (m, 1H(C-3)), 4,37 (m, 1H (C-1)), 4,64 y 4,71 (AB, J: 10 Hz, 2H (C-6/C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz (C-23)), 6,35 y 6,39 (dd, J: 14,2 Hz (C-22)) ppm.

10 Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singulete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 1324 y 1095 cm^{-1} (SO_2), 1260, 837 y 724 cm^{-1} (grupos TBDMS) y 968 cm^{-1} (CH=CHI trans).

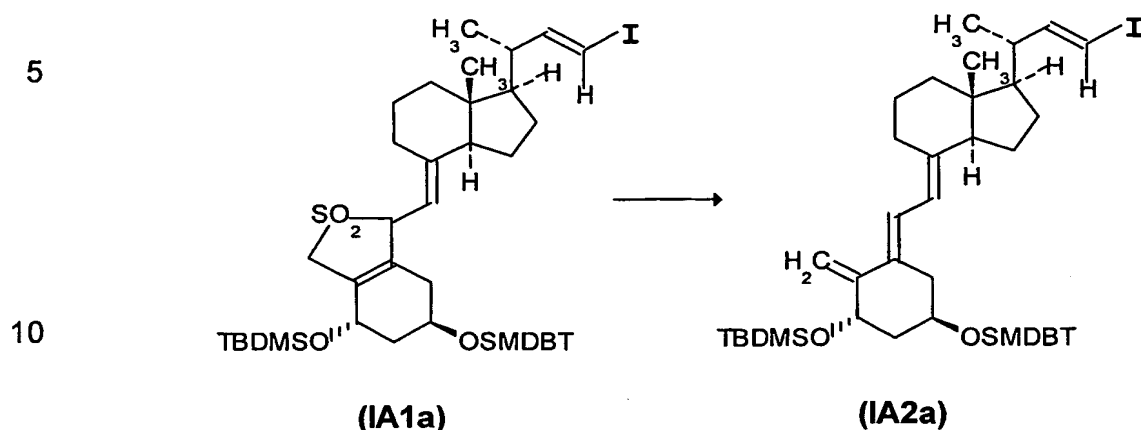
15 Ejemplo 2 Preparación del compuesto de fórmula (IA1b)

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 1 se obtiene el compuesto (IA1b) a partir del correspondiente aldehído.

20 ^1H RMN (CDCl_3): Isómero S (C-6): 0,65 (s, 3H (C-18), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,06 y 2,08 (2s, 2x3H (COOCH_3)), 3,75 (qAB, J: 16 Hz, 2H (C-19)), 4,70 (m, 2H (C-6 + C-7)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,48 (m, 1H (C-1)), 5,94 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23)), 6,35 y 6,38 (dd, J: 14,4 Hz (C-22)) ppm.

25 Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singulete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 1738 (CO), 1317 y 1038 cm^{-1} (SO_2), 1236 cm^{-1} (C-O), 953 cm^{-1} (CH=CHI trans) cm^{-1} .

Ejemplo 3 Preparación del compuesto de fórmula (IA2a)

A un balón calentado a 80°C y conteniendo una mezcla de 3 g de NaHCO₃ y 21 ml de DMF se añaden 3 g de compuesto de fórmula (IA1a) y se mantiene esta temperatura hasta que se haya consumido prácticamente todo el producto de partida (1,30-3 horas, usualmente). Acabada la reacción se enfría hasta –10°C, se filtran los cristales y se lavan con DMF fría.

La masa cristalina se reparte entre hexano y agua, se separa la fase superior y se lava con salmuera y con tiosulfato sódico, se seca y se concentra, obteniéndose 2,47 g (rendimiento 90%) de un sólido cristalino blanco.

¹H RMN (CDCl₃): 0,061 (s, 12H(CH₃-Si), 0,55 (s, 3H (C-18)), 0,86 y 0,90 (2s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,05 (d, J: 6,8 Hz, 3H (C-21), 4,22 (m, 1H (C-3)), 4,52 (m, 1H (C-1)), 4,94 y 4,95 (dd, J=2,1 Hz, 1H (C-19)), 4,98 (d, J: 1,6 Hz, 1H ((C-19)), 5,82 (d, J: 11,48 1H (C-7)), 5,93 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23)), 6,36 y 6,40 (dd, J: 14,4 Hz, 1H (C-22)), 6,45 (d, J: 11,2 Hz, 1H (C-6)) ppm.

IR (KBr): 1251, 834 y 724 cm⁻¹ (grupos TBDMS), 1120 cm⁻¹ (C-O), 960 cm⁻¹ (CH=CH-I trans), 903 cm⁻¹ (C=CH₂).

Ejemplo 4 Preparación del compuesto de fórmula (IA2b)

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 3 se obtiene el compuesto (IA2b) a partir del
5 compuesto (IA1b).

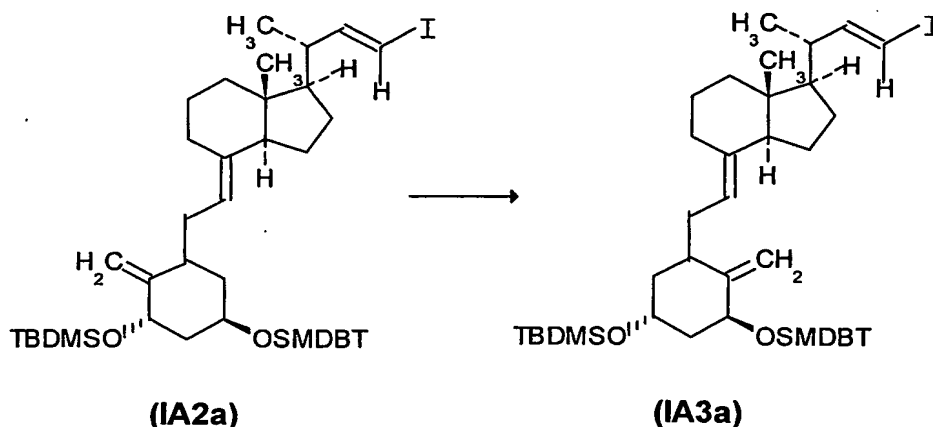
Los datos espectrales se adjuntan en el Ejemplo 7.

Ejemplo 5 Preparación del compuesto de fórmula (IA3a)

10

15

20



25

30

Una disolución de 6,2 g del compuesto (IA2a), 1,24 g de antraceno y 100 microlitos de trietilamina en 700 ml de tolueno se irradia con luz UV durante 45 min a temperatura ambiente pasando una fuerte corriente de N₂ a través de la
25 solución.

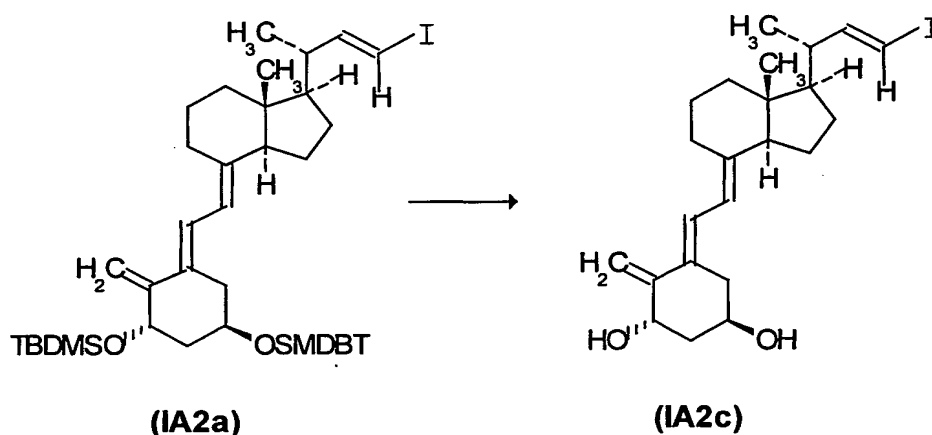
Acabada la reacción se filtra, se concentra, se disuelve en 50 ml de pentano y 50 ml de hexano y se deja a -10°C para que cristalice el antraceno. Se filtra y se concentra, obteniéndose una espuma que se disuelve en hexano y se purifica por cromatografía semipreparativa eluyendo con hexano/diclorometano (6%),
30 obteniéndose 3,1 g (50%) del compuesto (IA3a) en forma de sólido cristalino y 1,36 g (22%) del compuesto de partida (IA2a).

¹H RMN (CDCl₃): 0,060 (s, 12H, (CH₃-Si)), 0,54 (s, 3H (C-18)), 0,87 (s, 18H, ((CH₃)₃C), 1,05 (d, J: 6,8 Hz, 3H (C-21)), 4,19 (m, 1H (C-3)), 4,37 (m, 1H (C-1)),

4,86 (d, J: 2,4 Hz, 1H (C-19)), 5,18 (d, J: 1,8 Hz, 1H (C-19)), 5,92 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,01 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,23 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)), 6,35 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)) ppm.

- 5 IR (KBr): 1255, 1084 cm^{-1} (banda ancha que incluye la tensión C-O), 837 y 724 cm^{-1} (grupos TBDMS), 960 cm^{-1} (CH=CHI trans) y 908 cm^{-1} (C=CH₂).

Ejemplo 6 Preparación del compuesto de fórmula (IA2c)



Una disolución de 2,09 g del compuesto (IA2a) en 30 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF, se calienta a 60°C durante 50 minutos. Se reparte entre 200 ml de EBM y 200 ml de salmuera y la fase orgánica separada se lava con 2x200 ml solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. El crudo resultante se purifica por cromatografía flash, eluyendo con hexano/EBM 1:1 y después con EBM.

Las fracciones que contienen el compuesto (IA2c) se reúnen y se concentran dando 1,50 g (rendimiento 91%) de un sólido blanco.

- 30 ¹H RMN (CDCl₃ + 5% CD₃OD): 0,57 (s, 3H (C-18)), 1,06 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 4,23 (m, 1H (C-3)), 4,50 (m, 1H (C-13)), 4,98 (b.a., 1H (C-19)), 5,13 (d, J: 1,5 Hz, 1H (C-19)), 5,88 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,37 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,57 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

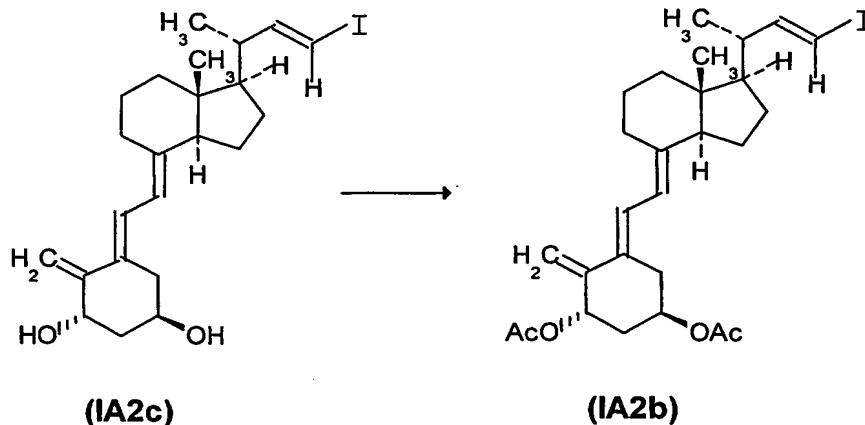
IR (KBr): 3600 -3100 cm^{-1} (OH), 1048 y 1027 cm^{-1} (C-O), 950 cm^{-1} (CH=CHI trans), 895 cm^{-1} (C=CH₂).

Por el mismo procedimiento se obtiene el isómero *cis* (IA3c) a partir del correspondiente *cis* (IA3a).

¹H RMN (CDCl₃ + 5% CD₃OD): 0,55 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21), 4,23 (m, 1H (C-3)), 4,43 (m, 1H (C-1)), 4,99 (b.a., 1H (C-19)), 5,33 (b.a., 1H (C-19)), 5,93 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,01 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,36 y 6,39 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,37 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

IR (KBr): 3550-3100 cm^{-1} (OH), 1060 y 1029 cm^{-1} (C-O), 958 cm^{-1} (CH=CHI trans), 898 cm^{-1} (C=CH₂).

15 Ejemplo 7 Preparación del compuesto de fórmula (IA2b)



A una mezcla de 1,56 g del compuesto (IA2c), 0,25 g de DMAP y 2 ml de Et₃N, en 25 ml de Cl₂CH₂ se le añaden 2 ml de anhídrido acético y se agita 30 min. Se reparte entre 150 ml de EBM y salmuera y la fase orgánica se lava con solución de NH₄Cl, con solución de NH₄OH diluida, se seca y se concentra. El crudo resultante se purifica por cromatografía de flash, eluyendo con mezclas de Hexano/Cl₂CH₂ de 3:1 hasta Cl₂CH₂ puro, obteniéndose 1,65 g (rendimiento 91%) de una espuma blanca.

^1H RMN (CDCl_3): 0,55 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,03 (s, 3H, COCH_3 (C-1)), 2,05 (s, 3H, COCH_3 (C-3)), 4,97 (s, 1H (C-19)), 5,18 (m, 1H (C-31)), 5,19 (s, 1H (C-19)), 5,56 Y 5,58 (dd, J: 5,8 Hz, 1H (C-1)), 5,81 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 5,94 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 6,36 Y 6,41 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)), 6,54 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)) PPM.

IR (KBr): 1735 cm^{-1} (C=O), 1233 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C-O), 955 cm^{-1} (C=Cl), 896 cm^{-1} (C=CH₂).

Por el mismo procedimiento se obtiene el isómero *cis* (IA3b) a partir del correspondiente *cis* (IA3c).

^1H RMN (CDCl_3): 0,52 (s, 3H (C-18)), 1,05 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,05 (s, 3H, COCH_3 (C-1)), 2,06 (s, 3H, COCH_3 (C-3)), 5,03 (b.a, 1H (C-19)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,30 (b.a. 1H (C-19)), 5,46 (m, 1H (C-1)), 5,91 (d, J: 14,2 Hz, 1H (C-23)), 5,96 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,35 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-6)), 6,36 y 6,40 (dd, J: 14,2 Hz, 1H (C-22)) ppm

IR (KBr): 1735 cm^{-1} (C=O), 1233 cm^{-1} y 1025 cm^{-1} (C-O), 957 cm^{-1} (CH=CHl trans), 897 cm^{-1} (C=CH₂).

Ejemplo 8 Preparación del compuesto de fórmula (IA1c)

3,0 g del compuesto (IA2c) disueltos en 3 ml de Cl_2CH_2 y 0,5 ml de etanol se añaden a 10 ml de SO_2 líquido a una temperatura de -20°C . Se deja subir la temperatura hasta -10°C y se mantiene una hora a esa temperatura. Se destila el SO_2 y los disolventes y se obtiene el compuesto (IA2c) en forma de espuma blanca-amarillenta.

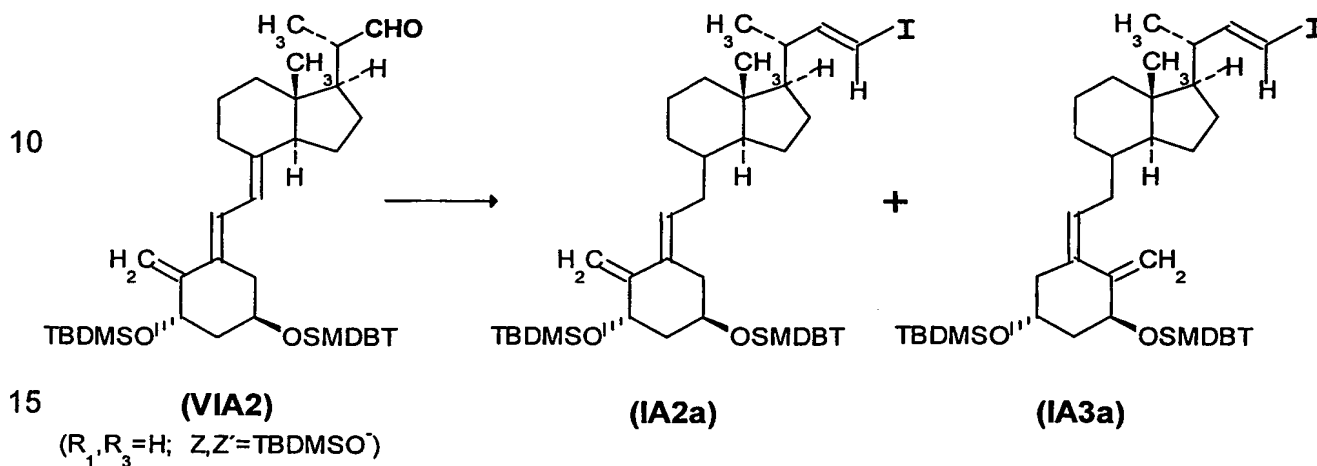
^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + 5\% \text{CD}_3\text{OD}$): Isómero S (C-6): 0,65 (s, 3H (C-18)), 1,06 (d, J: 6,6 Hz, 3H (C-21)), 3,86 (qAB, J: 15,6 Hz, 2H (C-19)), 4,22 (m, 1H (C-3)), 4,38 (m, 1H (C-1)), 4,70 (qAB, J: 10,2 Hz, 2H (C-6 + C-7)), 5,94 (d, J: 14,4 Hz, 1H (C-23)), 6,36 y 6,39 (dd, J: 14,4 Hz (C-22)) ppm.

Isómero R (C-6): Tiene esencialmente el mismo espectro, excepto que C-18 tiene el singlete a 0,57 ppm.

IR (KBr): 3700-3000 (OH), 1305 y 1055 cm^{-1} (SO_2), 1113 cm^{-1} (C-O), 957 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$ trans) cm^{-1} .

5

Ejemplo 9 Preparación de los compuestos de fórmula (IA2a) y (IA3a)



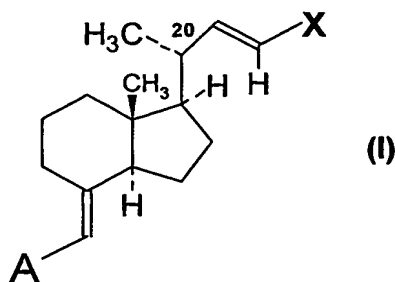
A una suspensión de 3,0 g de cloruro de cromo en 20 ml de THF anhidro enfriado a 0°C, se le añade gota a gota una solución de 2,30 g del aldehído (VIA2) y 3,14 g de yodoformo en 10 ml de THF anhidro. Cuando ha desaparecido el aldehído (TLC, hexano/éter dietílico 95:5, usualmente 2-3 horas) se añade NH_4Cl y se extrae con hexano. Se seca y se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica por cromatografía flash eluyendo con mezclas crecientes de Hexano/ Cl_2CH_2 (del 2% al 50%).

Se obtienen 2,08 g (rendimiento 75%) de una mezcla de yododerivados *trans/cis* aproximadamente 2:1.

La mezcla se disuelve en hexano y se purifica por cromatografía semipreparativa eluyendo con hexano/diclorometano (6%), obteniéndose 0,62 g de compuesto (IA3a) y 1,41 g de compuesto (IA2a).

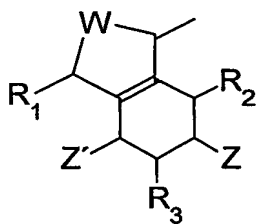
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

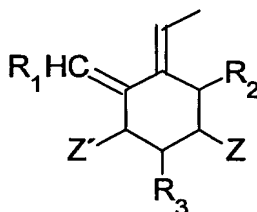


10 en la que:

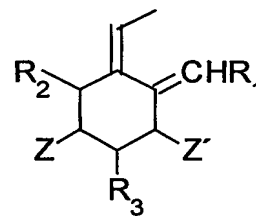
- X representa un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo y
- A se selecciona entre cualquiera de los restos que responden a las fórmulas generales (A1), (A2) y (A3)



(A1)



(A2)



(A3)

20 en las que:

- Z y Z' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo;
- 25 - W representa un dienófilo seleccionado entre SO₂ y un compuesto diacilazo tal como 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona o ftalazina-1,4-diona; y
- R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido -OR, en el que el R es un grupo protector de hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o alqueno C₁-C₆, opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, ciano o amino; o un grupo dialquil(C₁-C₅)éter o alquil(C₁-C₅)amino.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un átomo de yodo.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que W es el grupo SO₂.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R₁, R₂ y R₃ son, simultáneamente hidrógeno.

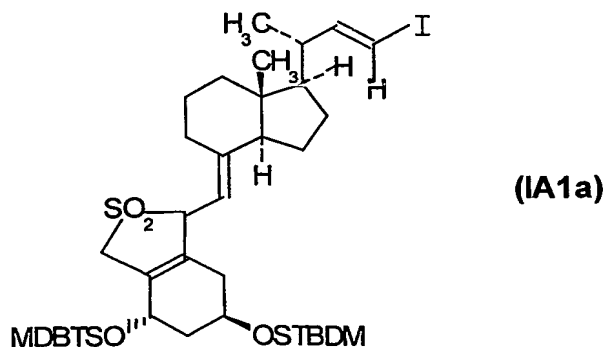
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre un grupo sililéter y un éster carboxílico.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que simultáneamente:

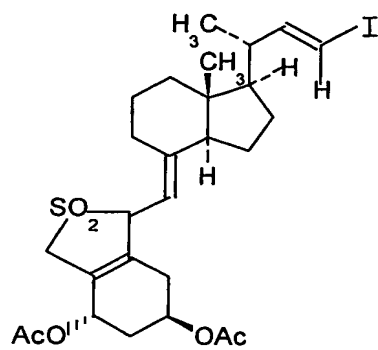
- X es un átomo de yodo,
- W es el grupo SO₂,
- R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno, y

- Z y Z' se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo protegido -OR en el que el grupo protector se selecciona entre un grupo sililéter y un éster carboxílico.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo formado por:

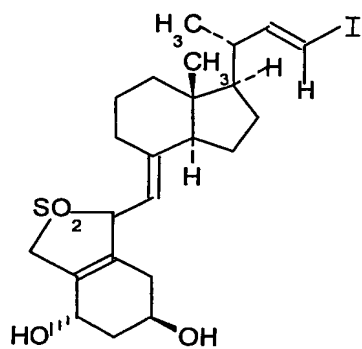


5



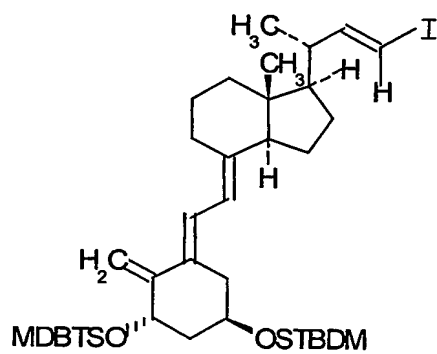
(IA1b)

10



(IA1c)

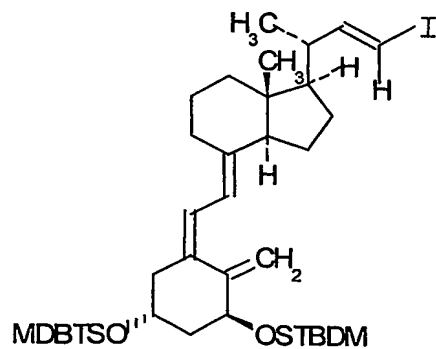
15



(IA2a)

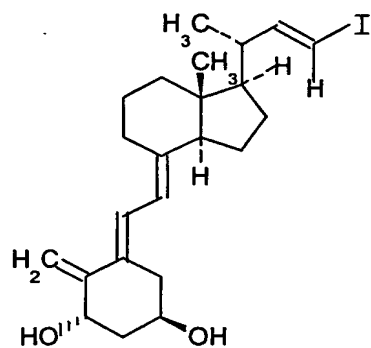
20

25

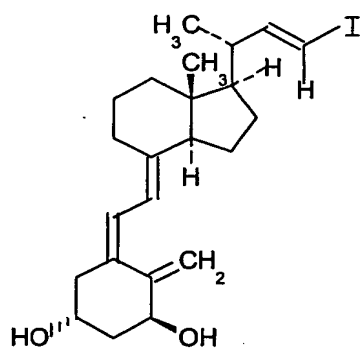


(IA3a)

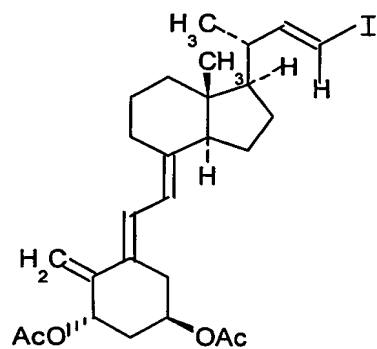
30



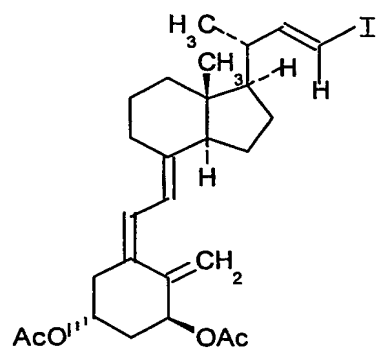
(IA2c)



(IA3c)



(IA2b)



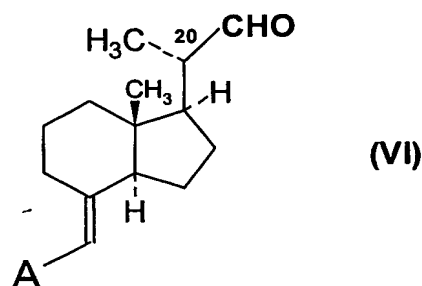
(IA3b)

donde

STBDM o MDBTS representa un grupo t-butildimetilsililo; y
OAc o AcO representa un grupo acetoxi.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de
5 las reivindicaciones 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un aldehído de fórmula general (VI)

10



- en la que **A** tiene el significado indicado en relación con los compuestos de fórmula
15 general (I), con un haloformo seleccionado entre cloroformo, bromoformo y yodoformo, en presencia de una sal o complejo de cromo bivalente (Cr^{2+}), y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) deseado.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la reacción del aldehído con el
20 haloformo se efectúa en el seno de un disolvente polar aprótico.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho disolvente polar aprótico es un éter.

- 25 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente polar aprótico es tetrahidrofurano (THF).

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la
30 reacción del aldehído con el haloformo se efectúa a una temperatura comprendida entre -50°C y $+30^{\circ}\text{C}$.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que dicha sal de cromo bivalente es el cloruro de Cr^{2+} (Cl_2Cr).

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el cromo bivalente puede regenerarse con manganeso/triclorometilsilano.

5 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el cromo bivalente se obtiene *in situ* a partir de una sal de cromo trivalente mediante la reacción con un hidruro metálico, o con tetrakis(dimetilaminoetileno), o por electroreducción, o por manganeso metálico.

10 17. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido en otro compuesto de fórmula (I), de manera que:

15 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A2), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se hace reaccionar con una base,

20 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A1) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se hace reaccionar, en primer lugar, con una base, y, posteriormente, se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z), y

25 - cuando en el aldehído (VI) de partida el resto **A** responde a la fórmula general (A2) y se desea obtener el compuesto de fórmula (I) en el que **A** es el resto de fórmula general (A3), el producto obtenido de la reacción del aldehído con el haloformo en presencia de una sal o complejo de Cr^{2+} se somete a irradiación lumínica UV o VIS hasta obtener la configuración 5(Z).

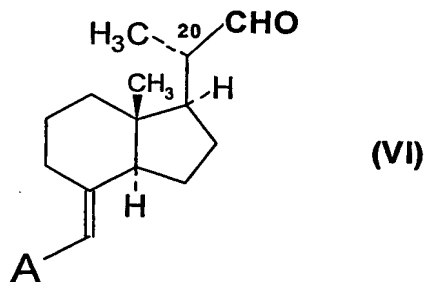
30 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que cuando se desea transformar un resto de fórmula general (A1) en un resto de fórmula general (A2) la base a utilizar se selecciona entre los carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar prótico o aprótico.

19. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que cuando se desea transformar un resto de fórmula general (A2) en un resto de fórmula general (A3) la irradiación lumínica se lleva a cabo en presencia de yodo o de seleniuro de difenilo y luz difusa, o bien en presencia de fotosensibilizadores derivados de antraceno, acridina o fenacina y luz ultravioleta.

20. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que los compuestos de fórmula general (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo libre se obtienen mediante la desprotección de los compuestos correspondientes en los que Z y Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR).

21. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que los compuestos de fórmula general (I) en los que Z y/o Z' son grupos hidroxilo protegidos (-OR) se obtienen mediante la protección de los compuestos correspondientes en los que Z y Z' son grupos hidroxilo libre.

22. Uso de un compuesto de fórmula general (VI)



en la que A tiene el significado indicado en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula general (I) definido en las reivindicaciones 1 a 8.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/ES04/000511

International filing date: 17 November 2004 (17.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES
Number: P200302806
Filing date: 28 November 2003 (28.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 03 February 2005 (03.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse